·论著·

慢性阻塞性肺疾病患者共病模式系统聚类分析

程卓卓[1]，张睿[1]，徐浩枫[1]，黄君庭[2]，梁子敬[2]，晏平[1*]

1.510120 广东省广州市，广州医科大学附属第一医院全科医学科
2.510120 广东省广州市，广州医科大学附属第一医院急诊科
*通信作者：晏平，主任医师，硕士生导师；E-mail：173566555@qq.com

【摘要】 **背景** 慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者常伴多种共病，增加了治疗的复杂性和医疗负担。共病对COPD患者管理的影响深远，但现有研究多集中于单一共病，缺乏对多种共病模式和住院费用的系统分析。**目的** 探讨COPD患者共病特征及多种共病模式，分析不同特征及共病模式对住院费用的影响，为COPD患者的个性化健康管理和资源配置提供依据。**方法** 对广州市某三甲医院2020—2023年住院的5 061例COPD患者进行回顾性分析，采用系统聚类分析方法绘制聚类树状图，研究COPD患者的共病模式，并通过多组间比较分析不同模式的患病率和特征。利用多元线性回归分析各共病模式对住院总费用、西药费用和抗菌药物费用的影响。**结果** 系统聚类分析发现了6簇共病模式，包括心血管代谢疾病模式、肝肾疾病模式、消化系统疾病模式、关节疾病模式、癌症模式及呼吸系统疾病模式。6簇共病模式的患病率、性别、年龄、BMI和吸烟史差异具有统计学意义（P<0.05）。多元线性回归分析显示，BMI、癌症模式和呼吸系统疾病模式对住院总费用、西药费用和抗菌药物费用均有影响（P<0.05），其中呼吸系统疾病模式对住院总费用的影响最大（β=0.125，P<0.001）。**结论** COPD的共病模式可分为6簇，其中BMI、癌症模式和呼吸系统疾病模式是住院费用的主要影响因素。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病；共病模式；健康管理；住院费用；聚类分析
【中图分类号】 R 563.9 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0409.

Systematic Cluster Analysis of Comorbidity Patterns in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CHENG Zhuozhuo[1]，*ZHANG Rui*[1]，*XU Haofeng*[1]，*HUANG Junting*[2]，*LIANG Zijing*[2]，*YAN Ping*[1*]
1.Department of General Practice，The First Affiliated Hospital，Guangzhou Medical University，Guangzhou 510120，China
2.Department of Emergency Medicine，The First Affiliated Hospital，Guangzhou Medical University，Guangzhou 510120，China
**Corresponding author：Yan Ping，Chief physician，Master supervisor；E-mail：173566555@qq.com*

【Abstract】 **Background** Chronic obstructive pulmonary disease （COPD） patients often present with multiple comorbidities，which increase the complexity of treatment and the healthcare of burden. While comorbidities significantly impact the management of COPD patients，existing research primarily focuses on individual comorbidities，lacking systematic analysis of multiple comorbidity patterns and hospitalization costs. **Objective** This study aims to investigate the comorbidity characteristics and patterns in patients with COPD，analyzing how different features and comorbidity patterns affect hospitalization costs. The findings will provide a basis for personalized health management and resource allocation for COPD patients. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 5 061 inpatients diagnosed with COPD at a tertiary hospital in Guangzhou from 2020 to 2023. Systematic clustering analysis was employed to construct dendrograms，identifying comorbidity patterns among COPD patients. Multiple group comparisons were performed to assess the prevalence and characteristics of these patterns，then multiple linear regression analysis was utilized to evaluate the impact of each comorbidity pattern on total hospitalization costs，western medicine costs，and antibacterial medication costs. **Results** Systematic clustering analysis identified six comorbidity patterns among COPD patients：cardiovascular and metabolic diseases，hepatorenal diseases，digestive system diseases，arthropathy

基金项目：广东省科学技术研究基金项目（C2022101）；广州市科技局市校（院）联合资助（登峰医院）项目（202201020454）
引用本文：程卓卓，张睿，徐浩枫，等．慢性阻塞性肺疾病患者共病模式系统聚类分析［J］．中国全科医学，2024.DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0409.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］
CHENG Z Z，ZHANG R，XU H F，et al. Systematic Cluster Analysis of Comorbidity Patterns in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］

diseases, cancer and respiratory system diseases. The prevalence of the six comorbidity patterns, as well as differences in gender, age, BMI, and smoking history, were statistically significant ($P<0.05$). Multiple linear regression analysis revealed that BMI, cancer pattern, and respiratory system diseases pattern all had impacts on total hospitalization costs, western medicine costs and antibacterial medication costs ($P<0.05$), with the respiratory system diseases pattern having the most substantial impact on total hospitalization costs (β =0.125, $P<0.001$). **Conclusion** Comorbidity patterns in COPD can be categorized into six clusters. BMI, cancer pattern and respiratory system diseases pattern are the primary factors influencing hospitalization costs.

【Key words】 COPD; Comorbidity patterns; Health management; Hospitalization costs; Systematic clustering

慢性阻塞性肺疾病（Chronic Obstructive Pulmonary Disease，COPD）是一种异质性肺部疾病，主要特征是由气道和肺泡的结构或功能异常引起的持续性慢性呼吸道症状，导致气流受限的进行性加重[1]。作为一种常见的慢性疾病，COPD 已成为全球范围内的重大健康问题，目前位列全球第 3 大死亡因素[2]，对公共卫生体系带来了严峻的挑战[3]。COPD 主要累及肺部，但其慢性全身性炎症特征可对多系统和多器官产生广泛影响，并常伴随多种其他慢性疾病的发生[4]。这种多种疾病共存的现象称为“共病”，指特定疾病与其他疾病同时存在时所导致的额外健康负担[5]。研究表明，84.5% 的 COPD 患者至少患有 1 种共病[6]。共病不仅显著增加了疾病治疗的复杂性，还显著提升了医疗资源的消耗，包括更高的住院率、医疗费用和药物使用量[7]。目前针对共病的研究多集中于单一共病模式，对 COPD 共病的整体模式缺乏系统性探讨。本研究采用系统聚类分析方法识别 COPD 患者的共病模式，分析不同特征及共病模式对住院费用的影响，旨在为 COPD 患者的个性化健康管理和资源配置提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020—2023 年间广州医科大学附属第一医院住院的 COPD 患者为研究对象。纳入标准：符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2021 年修订版）》[8] 中的 COPD 诊断标准，且主要诊断为 COPD；年龄≥ 40 岁。排除标准：住院期间行肺移植手术。本研究为回顾性研究，所有研究对象在入院时均已签署广泛知情同意书，允许其生物样本或数据用于其他临床研究。研究已获得广州医科大学附属第一医院科研项目审查伦理委员会批准（编号：ES-2024-K085-01）。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 收集患者性别、年龄、出院主要诊断及所有次要诊断、吸烟史、文化程度、身体质量指数（BMI）、住院总费用、西药费用、抗菌药物费用、住院次数、住院天数等信息。吸烟史定义为是否曾有过吸烟经历；文化程度分为小学及以下、初中高中和专科及以上。对于多次入院的患者，以最后一次入院的资料为准。

1.2.2 分组 根据出院时的次要诊断分为合并共病组和对照组，合并共病组为在次要诊断中包含至少 1 种其他常见慢性疾病（见 1.2.3 共 15 种）的患者，对照组为未诊断出这 15 种慢性疾病的患者。

1.2.3 共病情况分类 依据《疾病和有关健康问题的国际统计分类（第 10 次修订本）》（ICD-10）[9] 疾病分类方法，参考既往文献和疾病患病率[10-12]，本研究纳入的共病分析涵盖了 15 种常见慢性疾病：高血压、糖尿病、癌症、心脏疾病（如冠心病、充血性心力衰竭）、心律失常、脑血管疾病、情感及精神疾病、关节炎或风湿病、血脂异常、肝脏疾病、肾脏疾病、消化系统疾病、其他呼吸系统疾病（如哮喘、支气管扩张症、肺动脉高压）、记忆相关疾病（如痴呆症、脑萎缩、帕金森症）、睡眠障碍。所有 15 种疾病均经过我院确诊，且均符合 ICD-10 诊断标准。

1.2.4 共病模式聚类分析 采用系统聚类法中的类平均法，并以皮尔逊相关系数作为聚类间的距离度量[11]，通过绘制树状聚类图，探讨老年慢性病的共病模式。

1.3 统计学方法

使用 R4.4.0 对存在缺失值的变量进行多重插补（吸烟史、文化程度和 BMI 缺失率低于 10%），利用 SPSS 26.0 中进行统计学分析。计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验，非正态分布的计量资料以 M（P_{25}，P_{75}）表示，两组间比较使用 Mann-Whitney U 检验。使用 R 4.4.0 进行聚类分析。基于树状图的生成的共病模式，使用 χ^2 检验或 Kruskal-Wallis H 检验进行患病率和基本特征组间比较，事后检验采用 Bonferroni 方法校正。采用多元线性回归分析特征及共病模式对住院费用的影响。多组间比较的事后检验调整显著性水平 α=0.003，其余统计分析均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 5 061 名调查对象，其中男性 4 549 名

（89.88%），女性512名（10.12%），平均年龄为69.2±9.2岁；合并共病组的年龄、BMI、住院天数、住院次数、总住院费用、西药费用及抗菌药物费用高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。两组在性别、文化程度和吸烟史方面，差异无统计学意义（P>0.05），见表1。

2.2 共病情况

合并共病人数4 343例，患病率为85.81%，平均共病数为1.86±1.36种。15种共病数量及患病率分为其他呼吸系统疾病2 277例（44.99%）、高血压1 629例（32.19%）、肝脏疾病1 156例（22.84%）、心脏病1 027例（20.29%）、心律失常622例（12.29%）、糖尿病586例（11.58%）、肾脏疾病470例（9.29%）、消化系统疾病348例(6.88%)、脑血管疾病342例(6.76%)、血脂异常264例（5.22%）、睡眠障碍228例（4.51%）、恶性肿瘤216例（4.27%）、关节炎或风湿病120例（2.37%）、记忆相关疾病68例（1.34%）、情感及精神疾病57例（1.13%）。

2.3 共病模式分析

采用系统聚类法和类平均法对纳入研究的15种共病进行系统聚类分析，并结合临床及分类目的分为6簇共病模式，按汇聚顺序依次为：心血管代谢疾病模式（高血压、糖尿病、心脏病、心律失常、脑血管疾病、记忆相关疾病、情感及精神问题、睡眠障碍）、肝肾疾病模式（肾脏疾病、肝脏疾病、血脂异常）、消化系统疾病模式、关节疾病模式、癌症模式及呼吸系统疾病模式，见图1。

2.4 不同共病模式患病率及特征比较

6簇共病模式间患病率、性别、年龄、BMI及吸烟史比较，差异均有统计学意义（P<0.05），文化程度差异无统计学意义（P=0.054）。进一步事后检验，结果为控制I类错误，采用Bonferroni校正方法调整后的显著性水平为α=0.003。6簇共病模式间患病率两两比较差异均有统计学意义（P<0.003）；癌症模式中男性比例高于心血管代谢疾病模式、消化系统疾病模式和呼吸系统疾病模式，差异有统计学意义（P<0.003）；心血管代谢疾病模式患者年龄高于肝肾疾病模式、消化系统疾病模式和呼吸系统疾病模式，关节疾病模式、癌症模式患者年龄高于肝肾疾病模式和消化系统疾病模式，差异均有统计学意义（P<0.003）；心血管代谢疾病模式和肝肾疾病模式BMI高于癌症模式和呼吸系统疾病模式，差异有统计学意义（P<0.003）；肝肾疾病模式吸烟率高于心血管代谢疾病模式和呼吸系统疾病模式，差异有统计学意义（P<0.003），见表3。

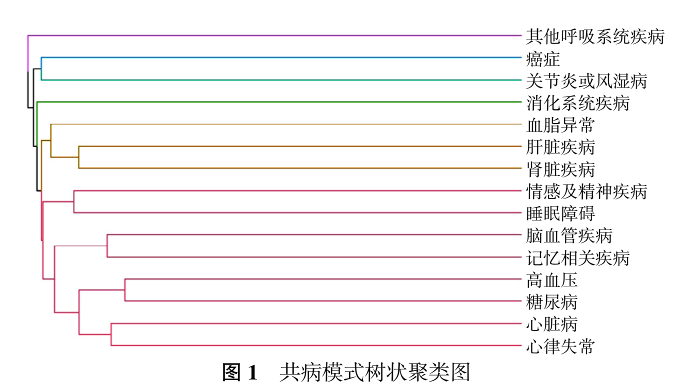


图1 共病模式树状聚类图

Figure 1 Dendrogram of comorbidity patterns

2.5 共病模式对住院费用的影响

以性别（赋值：男=1，女=2）、年龄（赋值：40~49岁=1，50~59岁=2，60~69岁=3，70~79岁=4，≥80岁=5）、吸烟史（赋值：否=0，是=1）、BMI（赋值：<18.5 kg/m^2=1，18.5~23.9 kg/m^2=2，24.0~27.9 kg/m^2=3，≥28.0 kg/m^2=4）、文化程度（赋值：小学及以下=1，初高中=2，专科及以上=3）及6簇共病模式（赋值：否=0，是=1）为自变量，以住院总费用、西药费用

表1 一般资料比较

Table 1 Comparison of general data

组别	例数	性别［例（%）］		年龄［M（P_{25}，P_{75}），岁］	BMI［M（P_{25}，P_{75}），kg/m^2］	吸烟史［例（%）］		文化程度［例（%）］		
		男	女			不吸烟	吸烟	小学及以下	初高中	专科及以上
对照组	718	660（91.92）	58（8.08）	66.0（60.0，72.0）	20.4（18.0，22.8）	306（42.62）	412（57.38）	268（37.33）	389（54.18）	61（8.50）
合并共病组	4 343	3 889(89.55）	454（10.45）	70.0（64.0，76.0）	20.8（18.2，23.5）	1 888（43.47）	2 455（56.53）	1 725（39.72）	2 244（51.67）	374（8.61）
χ^2（Z）值		3.824[a]		-9.206	-2.973	0.183[a]		1.651[a]		
P值		0.051		<0.001	0.003	0.669		0.438		

组别	住院天数［M（P_{25}，P_{75}），天］	住院次数［M（P_{25}，P_{75}），次］	住院总费用［M（P_{25}，P_{75}），元］	西药费用［M（P_{25}，P_{75}），元］	抗菌药物费用［M（P_{25}，P_{75}），元］
对照组	5（4，7）	1（1，1）	10 901.98（8 490.99，15 064.66）	1 755.32（1 083.95，2 853.13）	303.04（0.00，719.14）
合并共病组	6（5，8）	1（1，2）	13 059.46（10 030.08，17 819.41）	2 271.86（1 390.98，3 863.82）	484.94（14.01，1 037.19）
χ^2（Z）值	-9.288	-6.839	-10.161	-8.819	-6.834
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：[a]为χ^2值，余检验统计量为Z值；BMI=身体质量指数。

表 3 各共病模式的患病率及特征比较

Table 3 Comparison of the prevalence and characteristics of different comorbidity patterns

共病模式	患病数量［例（%）］	性别［例（%）］		年龄［M（P_{25}，P_{75}），岁］	BMI［M（P_{25}，P_{75}），kg/m^2］	吸烟史［例（%）］		文化程度［例（%）］		
		男	女			是	否	小学及以下	初高中	专科及以上
心血管代谢疾病模式	2 794（55.21）	2 492（89.19）	302（10.81）	71.0（65.0，77.3）	21.3（18.7，24.0）	1 557（55.73）	1 237（44.27）	1 096（39.23）	1 444（51.68）	254（9.09）
肝肾疾病模式	1 620（32.01）^{b}	1 458（90.00）	162（10.00）	69.0（63.0，75.8）^{b}	21.3（18.7，23.9）	989（61.05）^{b}	631（38.95）^{b}	628（38.77）	825（50.93）	167（10.31）
消化系统疾病模式	348（6.88）^{bc}	296（85.06）	52（14.94）	67.5（62.0，74.0）^{b}	20.6（18.1，23.7）	200（57.47）	148（42.53）	136（39.08）	177（50.86）	35（10.06）
关节疾病模式	120（2.37）^{bcd}	107（89.17）	13（10.83）	72.0（66.0，78.0）^{cd}	21.2（19.1，23.4）	69（57.50）	51（42.50）	61（50.83）	53（44.17）	6（5.00）
癌症模式	216（4.27）^{bcde}	207（95.83）^{bd}	9（4.17）^{bd}	71.5（67.0，78.0）^{cd}	20.2（17.5，23.1）^{bc}	111（51.39）	105（48.61）	88（40.74）	101（46.76）	27（12.50）
呼吸系统疾病模式	2 277（44.99）^{bcdef}	2 003（87.97）^{f}	274（12.03）^{f}	69.0（63.0，75.0）^{bf}	20.2（17.7，23.0）^{bc}	1 263（55.47）^{c}	1 014（44.53）^{c}	917（40.27）	1 179（51.78）	181（7.95）
χ^2（K）值	7246.187	20.057		127.605^a	108.685^a	17.546		18.081		
P 值	<0.001	0.001		<0.001	<0.001	0.004		0.054		

注：^{a} 表示 K 值，余检验统计量为 χ^2 值；^{b} 表示与心血管代谢疾病模式比较 P<0.003，^{c} 表示与肝肾疾病模式比较 P<0.003，^{d} 表示与消化系统疾病模式比较 P<0.003，^{e} 表示与关节疾病模式比较 P<0.003，^{f} 表示与癌症模式比较 P<0.003。

及抗菌药物费用（赋值均为实际值）为因变量，进行单因素分析，结果显示：年龄、BMI、吸烟史、心血管代谢疾病模式、癌症模式以及呼吸系统疾病模式是住院总费用的影响因素（P<0.05）；性别、年龄、BMI、吸烟史、心血管代谢疾病模式、肝肾疾病模式、消化系统疾病模式、癌症模式、呼吸系统疾病模式是西药费用的影响因素（P<0.05）；性别、年龄、BMI、文化程度、吸烟史、心血管代谢疾病模式、肝肾疾病模式、消化系统疾病模式、癌症模式、呼吸系统疾病模式是抗菌药物费用的影响因素（P<0.05），见附表 1–3。

进一步以单因素分析中有统计学意义的变量为自变量（赋值同上），以住院总费用、西药费用及抗菌药物费用（赋值均为实际值）为因变量进行多元线性回归分析，结果显示 BMI、心血管代谢疾病模式、癌症模式和呼吸系统疾病模式是住院总费用的影响因素（P<0.05）；性别、BMI、吸烟史以及心血管代谢疾病模式、癌症模式和呼吸系统疾病模式是影响西药费用的影响因素（P<0.05）；性别、BMI、文化程度以及癌症模式和呼吸系统疾病模式是抗菌药物费用的影响因素（P<0.05），见表 4。

3 讨论

随着人口老龄化和疾病谱的变化，老年人中多病共存现象愈发普遍。根据中国健康与养老追踪调查（CHARLS）数据，42.4% 的老年人患有多重慢病[13]。COPD 常伴随心血管疾病、代谢障碍和心理疾病等多种共病，显著增加了医疗负担和疾病管理的复杂性，对医疗资源的分配和利用构成巨大挑战[14]。鉴于 COPD 共病的重要性，越来越多的研究开始关注这一领域[15-16]。然而，大多数研究多集中于探讨单一共病的影响，缺乏对多种共病模式的系统性分析。本研究对 40 岁及以上 COPD 患者的共病及共病模式进行分析，探讨对住院费用的影响，为健康管理和防控提供参考。

研究结果显示，COPD 患者中大多数至少患有 1 种共病，其共病患病率为 85.81%，略高于丹麦一项大型纵向队列研究中 COPD 患者的共病患病率 81%[17]。另一项针对北京某医院 939 例中老年 COPD 住院患者的分析显示，93.40% 至少患有 1 种共病[18]。研究的共病患病率与其他研究略有差异，可能归因于多病共存研究中的测量方法、数据来源和样本量的差异。纳入的 15 种共病居前 5 位的是其他呼吸系统疾病、高血压、肝脏疾病、心脏病和心律失常。这与多项研究[4，19]中 COPD 常见共病的结果基本一致，主要为其他呼吸系统疾病和心血管疾病。SKAJAA 等[20]研究 COPD 的共病中最常见的是情绪障碍、压力相关障碍或焦虑症。本研究中情感和精神问题的比例相对较低，表明可能对情感和精神方面的关注仍然不足。

研究发现合并共病组的年龄大于对照组，可能是由于随着年龄增长，生活方式相关的风险因素如吸烟、久坐行为和不健康饮食的累积效应逐渐显现，增加了共病的发生风险[21]。一项观察性多队列研究发现肥胖（BMI ≥ 30 kg/m^2）与 21 种不同疾病相关[22]，与健康体重者相比，肥胖通过代谢异常、慢性炎症、激素失衡以及关节机械负荷增加等机制增加患多种疾病的风险[23]。本研究发现合并共病组的 COPD 患者在住院天数、住院次数、住院总费用、西药费用和抗菌药物费用方面

表 4 住院总费用、西药费用及抗菌药物费用的多元线性回归分析

Table 4 Multiple linear regression analysis on total hospitalization costs，western medicine costs and antibacterial medication costs

因变量	自变量	*B*（95%*CI*）	*SE*	*β*	*t* 值	*P* 值
住院总费用	常量	15866.064（13156.113~18576.014）	1382.322	—	11.478	<0.001
	年龄	-118.732（-721.511~484.046）	307.472	-0.006	-0.386	0.699
	BMI	-1390.822（-2104.070~-677.573）	363.822	-0.054	-3.823	<0.001
	吸烟史	-712.409（-1809.892~385.075）	559.817	-0.018	-1.273	0.203
	心血管代谢疾病模式	2213.913（1074.689~3353.137）	581.108	0.055	3.810	<0.001
	癌症模式	5164.566（2467.783~7861.350）	1375.606	0.052	3.754	<0.001
	呼吸系统疾病模式	5020.672（3923.787~6117.558）	559.512	0.125	8.973	<0.001
西药费用	常量	4111.740（2893.296~5330.184）	621.517	—	6.616	<0.001
	性别	-964.160（-1637.967~-290.352）	343.703	-0.041	-2.805	0.005
	年龄	133.259（-82.598~349.117）	110.107	0.017	1.210	0.226
	BMI	-436.971（-693.328~-180.614）	130.766	-0.048	-3.342	0.001
	吸烟史	-772.001（-1180.648~-363.353）	208.448	-0.054	-3.704	<0.001
	心血管代谢疾病模式	510.940（103.477~918.403）	207.843	0.036	2.458	0.014
	肝肾疾病模式	-38.556（-457.626~380.514）	213.764	-0.003	-0.180	0.857
	消化系统疾病模式	-286.770（-1055.557~482.016）	392.151	-0.010	-0.731	0.465
	癌症模式	2392.529（1427.037~3358.021）	492.489	0.068	4.858	<0.001
	呼吸系统疾病模式	1700.236（1307.504~2092.968）	200.329	0.119	8.487	<0.001
抗菌药物费用	常量	1021.096（289.705~1752.488）	373.076	—	2.737	0.006
	性别	-424.089（-779.205~-68.974）	181.141	-0.034	-2.341	0.019
	年龄	105.294（-8.348~218.936）	57.968	0.026	1.816	0.069
	BMI	-215.468（-349.622~-81.314）	68.431	-0.045	-3.149	0.002
	文化程度	193.955（27.616~360.294）	84.848	0.032	2.286	0.022
	吸烟史	-325.133（-538.983~-111.282）	109.083	-0.043	-2.981	0.003
	心血管代谢疾病模式	117.945（-95.375~331.266）	108.813	0.016	1.084	0.278
	肝肾疾病模式	-108.801（-328.089~110.487）	111.857	-0.014	-0.973	0.331
	消化系统疾病模式	-211.300（-613.518~190.919）	205.168	-0.014	-1.030	0.303
	癌症模式	1087.843（582.683~1593.003）	257.678	0.059	4.222	<0.001
	呼吸系统疾病模式	751.380（545.899~956.861）	104.814	0.101	7.169	<0.001

注：以住院总费用为因变量的多元线性回归方程：R^2=0.024，调整后 R^2=0.023，F=20.927，P<0.001；以西药费用为因变量的多元线性回归方程：R^2=0.026，调整后 R^2=0.025，F=15.263，P<0.001；以抗菌药物费用为因变量的多元线性回归方程：R^2=0.021，调整后 R^2=0.019，F=10.850，P<0.001。—表示无此项内容。

均高于对照组，可能是共病增加了疾病的复杂性和严重性，需要更频繁和复杂的医疗干预[24]。

不同研究对共病模式的识别可能存在差异，这与研究方法、样本特征及慢性病类型的多样性密切相关。JAMES 等人[25]在晚期 COPD 患者中确定了 4 种主要的共病模式：心脏代谢与贫血型、营养不良与情绪低落型、肥胖与代谢及情绪紊乱型以及共病较少型。HANSEN 等[17]通过两步聚类法，识别出三类 COPD 共病群体：以心脏病为主的群体、以过敏性疾病为主的群体以及除心脏病外其他共病的群体。尽管共病模式的研究结果各异，心血管代谢疾病模式仍在各项研究中最为突出。本研究同样表明，COPD 患者中以心血管代谢疾病模式最为常见，COPD 与心血管疾病之间存在复杂的相互作用机制，例如慢性低氧血症、全身性炎症反应、氧化应激、共同危险因素以及药物作用等。这些因素相互作用，极大地提升了 COPD 患者罹患心血管疾病的风险[26]。呼吸系统疾病模式的患病率位居第 2，涵盖哮喘、支气管扩张和肺动脉高压等疾病。COPD 患者与哮喘的共病机制涉及 Th1 和 Th2 免疫反应引发的系统性炎症、气道重塑、生物标志物分类、基因与环境的相互作用以及表观遗传调控对疾病复杂性的影响[27]。COPD 与特定表型相关，如蛋白酶与抗蛋白酶失衡及中性粒细胞弹性蛋白酶等蛋白酶活性失控，可导致气道壁重塑并引发支气管扩张[28]。慢性低氧血症及肺血管重构使 COPD 患者更易发展为肺动脉高压[29]。肝肾疾病模式包括肝脏疾病、肾脏疾病、血脂异常，可能与长期吸烟和慢性炎症引起的非酒精性脂肪肝和脂质代谢紊乱有关[30-31]。研究显示，COPD 患者患肺癌的风险显著升高[32]，两者可能共享

的病理机制包括慢性炎症、遗传易感性、表观遗传改变、端粒缩短以及蛋白酶与抗蛋白酶失衡等[33]。

本研究通过对住院费用进行多元线性回归分析，发现共病模式对住院总费用、西药费用和抗菌药物费用的显著影响，影响程度因共病模式而异。一项涵盖 59 个研究的 meta 分析显示多病共存对经济的影响在癌症与精神健康问题、糖尿病与心血管疾病以及呼吸系统疾病与精神健康问题的组合上最为显著，这些组合的成本显著高于其他疾病模式[34]。结果显示，呼吸系统疾病模式对住院费用有显著影响，可能是 COPD 患者合并其他呼吸系统疾病时，加大了反复感染和急性发作的风险，使得抗菌药物使用及其他药物需求显著增加。癌症模式对西药费用的影响可能与癌症治疗的高成本密切相关。此外，COPD 患者合并癌症时，可能由于肺功能进一步下降和感染风险增加，导致抗菌药物费用的升高。心血管代谢共病患者可能由于疾病的复杂性、心血管事件和代谢紊乱的高发性，以及对长期药物治疗的依赖，使得住院总费用和西药费用大幅提升。

本研究存在一定的局限性。（1）本研究病例来源于广州某三甲医院的单中心研究，样本量相对有限，可能无法充分反映更广泛人群的特征。未来研究应在扩大样本量的基础上，开展多中心研究，以提升研究结果的代表性和普适性。（2）本研究为回顾性研究，受限于数据可用性，未能纳入职业、居住地等潜在影响因素进行分析，这可能限制了结果的全面性。（3）本研究仅基于既往文献和数据中出现频率较高的共病进行分析，可能遗漏了一些低频但重要的共病类型，限制了共病模式的全面性。（4）单一的系统聚类分析可能限制了对共病模式的全面识别和解释，未来研究应采用更多样的统计学方法，增强分析的准确性和稳健性。

本研究通过系统聚类方法分析了 COPD 患者的共病模式，识别出 6 种主要的共病模式。多种共病模式对住院费用有不同影响，其中，呼吸系统疾病模式对住院费用的影响尤为显著。因此，针对高频共病制定个性化健康管理策略是减轻 COPD 患者疾病负担的关键。

作者贡献：程卓卓负责论文起草、数据收集、统计分析；张睿、徐浩枫：负责图表制作；黄君庭、梁子敬：负责研究思路，设计研究方案；晏平：负责最终版本修订，对论文负责。

本文无利益冲突。

程卓卓 https://orcid.org/0009-0007-1703-5292
张睿 https://orcid.org/0009-0007-9433-7171
徐浩枫 https://orcid.org/0000-0002-3803-0286
黄君庭 https://orcid.org/0000-0003-2582-2687
梁子敬 https://orcid.org/0000-0001-9759-9571
晏平 https://orcid.org/0000-0001-5238-4534

参考文献

[1] AGUSTÍ A，CELLI B R，CRINER G J，et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report：gold executive summary［J］. Eur Respir J，2023，61（4）：2300239. DOI：10.1183/13993003.00239-2023.

[2] HALPIN D M G. Mortality of patients with COPD［J］. Expert Rev Respir Med，2024，18（6）：381-395. DOI：10.1080/17476348.2024.2375416.

[3] ADELOYE D，SONG P G，ZHU Y J，et al. Global，regional，and national prevalence of，and risk factors for，chronic obstructive pulmonary disease （COPD） in 2019：a systematic review and modelling analysis［J］. Lancet Respir Med，2022，10（5）：447-458. DOI：10.1016/S2213-2600（21）00511-7.

[4] MARINIELLO D F，D'AGNANO V，CENNAMO D，et al. Comorbidities in COPD：current and future treatment challenges［J］. J Clin Med，2024，13（3）：743. DOI：10.3390/jcm13030743.

[5] FEINSTEIN A R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease［J］. J Chronic Dis，1970，23（7）：455-468. DOI：10.1016/0021-9681（70）90054-8.

[6] EROGLU S A，GUNEN，YAKAR H I，et al. Influence of comorbidities in long-term survival of chronic obstructive pulmonary disease patients［J］. J Thorac Dis，2019，11（4）：1379-1386. DOI：10.21037/jtd.2019.03.78.

[7] SHAH C H，ONUKWUGHA E，ZAFARI Z，et al. Economic burden of comorbidities among COPD patients hospitalized for acute exacerbations：an analysis of a commercially insured population［J］. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res，2022，22（4）：683-690. DOI：10.1080/14737167.2021.1981291.

[8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2007 年修订版）［J］. 中华结核和呼吸杂志，2007，30（1）：8-17. DOI：10.3760/j：issn：1001-0939.2007.01.004.

[9] 世界卫生组织，北京协和医院世界卫生组织国际分类家族合作中心，董景五. 疾病和有关健康问题的国际统计分类：ICD-10：第十次修订本. 第二卷，指导手册［M］. 北京：人民卫生出版社，2008.

[10] 刘茜，张静怡，李玉静. 唐山市老年住院患者共病模式系统聚类分析［J］. 中国预防医学杂志，2023，24（12）：1333-1338. DOI：10.16506/j.1009-6639.2023.12.011.

[11] 胡倩倩，周统，刘志辉，等. 中老年缺血性脑卒中共病现状及共病模式分析：基于河南省三甲医院数据［J］. 中国全科医学，2024，27（2）：201-207. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0459.

[12] 潘晔，刘志辉，胡倩倩，等. 中国老年人慢性病多病共存模式的研究［J］. 中国全科医学，2023，26（29）：3608-3615. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0186.

[13] YAO S S，CAO G Y，HAN L，et al. Prevalence and patterns of multimorbidity in a nationally representative sample of older Chinese：results from the China health and retirement longitudinal study［J］. J Gerontol A Biol Sci Med Sci，2020，75（10）：1974-1980. DOI：10.1093/gerona/glz185.

[14] CHEN S M, KUHN M, PRETTNER K, et al. The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for 204 countries and territories in 2020–50: a health-augmented macroeconomic modelling study [J]. Lancet Glob Health, 2023, 11 (8): e1183–e1193. DOI: 10.1016/S2214-109X(23)00217-6.

[15] CALABRIA S, RONCONI G, DONDI L, et al. Cardiovascular events after exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: results from the exacerbations of COPD and their outcomes in cardio vascular diseases study in Italy [J]. Eur J Intern Med, 2024, 127: 97–104. DOI: 10.1016/j.ejim.2024.04.021.

[16] FORDER A, ZHUANG R, SOUZA V G P, et al. Mechanisms contributing to the comorbidity of COPD and lung cancer [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (3): 2859. DOI: 10.3390/ijms24032859.

[17] HANSEN N S, ÄNGQUIST L, LANGE P, et al. Comorbidity clusters and healthcare use in individuals with COPD [J]. Respir Care, 2020, 65 (8): 1120–1127. DOI: 10.4187/respcare.07136.

[18] 崔佳，郭岩斐，仝亚琪，等. 2012—2021 年北京某医院中老年慢性阻塞性肺疾病患者共病现状及模式研究 [J]. 中华预防医学杂志，2023，57 (5)：701–709. DOI：10.3760/cma.j.cn112150-20230216-00117.

[19] JUREVIČIENĖ E, BURNEIKAITĖ G, DAMBRAUSKAS L, et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) comorbidities in Lithuanian national database: a cluster analysis [J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19 (2): 970. DOI: 10.3390/ijerph19020970.

[20] SKAJAA N, LAUGESEN K, HORVÁTH-PUHÓ E, et al. Comorbidities and mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. BMJ Open Respir Res, 2023, 10 (1): e001798. DOI: 10.1136/bmjresp-2023-001798.

[21] ZOU X Y, ZOU S Y, ZHANG R L, et al. Association of lifestyle factors with multimorbidity risk in China: a national representative study [J]. Appl Res Qual Life, 2024, 19 (3): 1411–1435. DOI: 10.1007/s11482-024-10291-3.

[22] KIVIMÄKI M, STRANDBERG T, PENTTI J, et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10 (4): 253–263. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00033-X.

[23] BUSEBEE B, GHUSN W, CIFUENTES L, et al. Obesity: a review of pathophysiology and classification [J]. Mayo Clin Proc, 2023, 98 (12): 1842–1857. DOI: 10.1016/j.mayocp.2023.05.026.

[24] LIAN H, KOU L, HAN X Z, et al. Comprehensive comorbidity assessment for the ECOPD: a long-term multi-centre retrospective study [J]. BMC Pulm Med, 2024, 24 (1): 487. DOI: 10.1186/s12890-024-03257-6.

[25] JAMES B D, GREENING N J, TRACEY N, et al. Prognostication of co-morbidity clusters on hospitalisation and mortality in advanced COPD [J]. Respir Med, 2024, 222: 107525. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107525.

[26] BALBIRSINGH V, MOHAMMED A S, TURNER A M, et al. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review [J]. Thorax, 2022: thoraxjnl-thora2021-218333. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-218333.

[27] CHEN Y C, CHANG Y P, HUANG K T, et al. Unraveling the pathogenesis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap: focusing on epigenetic mechanisms [J]. Cells, 2022, 11 (11): 1728. DOI: 10.3390/cells11111728.

[28] SOBALA R, DE SOYZA A. Bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome [J]. Clin Chest Med, 2022, 43 (1): 61–70. DOI: 10.1016/j.ccm.2021.11.005.

[29] GOEL K, EGERSDORF N, GILL A, et al. Characterization of pulmonary vascular remodeling and microRNA-126-targets in COPD-pulmonary hypertension [J]. Respir Res, 2022, 23 (1): 349. DOI: 10.1186/s12931-022-02267-4.

[30] [30] JUNDI B, AHMED H, REECE J, et al. The relationship of cholesterol responses to mitochondrial dysfunction and lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Medicina, 2023, 59 (2): 253. DOI: 10.3390/medicina59020253.

[31] VIGLINO D, JULLIAN-DESAYES I, MINOVES M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Eur Respir J, 2017, 49 (6): 1601923. DOI: 10.1183/13993003.01923-2016.

[32] PARK H Y, KANG D, SHIN S H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: a cohort study [J]. Thorax, 2020, 75 (6): 506–509. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-213732.

[33] CRINER G J, AGUSTI A, BORGHAEI H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: a review for clinicians [J]. Chronic Obstr Pulm Dis, 2022, 9 (3): 454–476. DOI: 10.15326/jcopdf.2022.0296.

[34] TRAN P B, KAZIBWE J, NIKOLAIDIS G F, et al. Costs of multimorbidity: a systematic review and meta-analyses [J]. BMC Med, 2022, 20 (1): 234. DOI: 10.1186/s12916-022-02427-9.

（收稿日期：2024-08-08；修回日期：2024-11-18）

（本文编辑：李卫霞）



附表 1 住院总费用单因素分析

Table S1 Univariate analysis of total hospitalization costs

变量	例数	住院总费用［M（P_{25}，P_{75}），元］	Z（K）值	P 值
性别			−0.694	0.488
男	4549	12765.24（9783.79，17427.97）		
女	512	12489.42（9756.53，17446.68）		
年龄（岁）			18.492[a]	0.001
40~49	85	12129.62（8547.76，18197.29）		
50~59	636	12246.90（9293.56，16550.07）		
60~69	1914	12469.98（9653.40，17264.76）		
70~79	1748	12884.66（9999.69，17462.38）		
≥ 80	678	13566.81（10160.13，18278.35）		
BMI（kg/m^2）			47.663[a]	<0.001
<18.5	1406	13452.90（10451.08，18817.36）		
18.5~23.9	2633	12507.35（9550.54，17048.97）		
24.0~27.9	816	11996.25（9407.65，16422.41）		
≥ 28.0	206	12545.06（9903.32，17144.64）		
吸烟史			−2.991	0.003
是	2867	12461.50（9758.95，16758.10）		
否	2194	13162.04（9814.15，18210.87）		
文化程度			3.718[a]	0.156
小学及以下	1993	12944.82（9866.05，17370.83）		
初高中	2633	12499.50（9721.94，17198.38）		
专科及以上	435	13155.02（9662.31，19054.47）		
心血管代谢疾病模式			−7.654	<0.001
是	2794	13296.30（10216.64，18114.28）		
否	2267	12111.52（9287.14，16427.83）		
肝肾疾病模式			0.000	1.000
是	1620	12775.74（9847.91，17041.38）		
否	3441	12731.75（9750.89，17593.31）		
消化系统疾病模式			−1.001	0.317
是	348	12731.54（10053.89，17307.51）		
否	4713	12733.26（9756.50，17430.39）		
关节疾病模式			−1.278	0.201
是	120	12825.23（10214.76，19588.58）		
否	4941	12733.26（9763.16，17374.47）		
癌症模式			−4.411	<0.001
是	216	14801.51（10870.01，20551.97）		
否	4845	12644.68（9735.41，17288.96）		
呼吸系统疾病模式			−16.579	<0.001
是	2277	14570.87（10794.03，19738.95）		
否	2784	11616.47（9232.84，15447.73）		

注：[a] 表示 K 值，余检验统计量为 Z 值。

附表 2 西药费用单因素分析

Table S2 Univariate analysis of western medicine costs

变量	例数	西药费用［M（P_{25}，P_{75}），元］	Z（K）值	P 值
性别			-3.685	<0.001
男	4549	2223.24（1368.06，3768.59）		
女	512	1938.15（1206.72，3263.31）		
年龄（岁）			101.944[a]	0.001
40~49	85	1625.18（937.82，3008.81）		
50~59	636	1786.95（1109.06，3077.42）		
60~69	1914	2098.12（1289.86，3522.54）		
70~79	1748	2297.63（1460.85，3841.88）		
≥ 80	678	2673.24（1577.45，4466.39）		
BMI（kg/m^2）			74.781[a]	<0.001
<18.5	1406	2533.78（1565.99，4241.89）		
18.5~23.9	2633	2112.21（1296.73，3553.16）		
24.0~27.9	816	1980.57（1145.06，3287.42）		
≥ 28.0	206	2118.76（1389.05，3512.36）		
吸烟史			-6.367	<0.001
是	2867	2039.62（1323.32，3345.92）		
否	2194	2476.42（1377.01，4248.98）		
文化程度			5.864[a]	0.053
小学及以下	1993	2275.30（1383.63，3725.45）		
初高中	2633	2141.78（1339.73，3689.39）		
专科及以上	435	2069.28（1122.39，3924.74）		
心血管代谢疾病模式			-6.700	<0.001
是	2794	2372.74（1433.12，3939.05）		
否	2267	2021.81（1247.31，3456.25）		
肝肾疾病模式			-3.508	<0.001
是	1620	2074.85（1292.98，3455.95）		
否	3441	2235.66（1369.83，3842.14）		
消化系统疾病模式			-2.233	0.026
是	348	1994.86（1224.53，3307.78）		
否	4713	2206.86（1350.61，3758.17）		
关节疾病模式			-1.508	0.132
是	120	2581.68（1501.01，4237.41）		
否	4941	2195.29（1341.24，3709.15）		
癌症模式			-7.141	<0.001
是	216	3331.27（1995.46，5066.85）		
否	4845	2159.35（1326.30，3648.94）		
呼吸系统疾病模式			-15.758	<0.001
是	2277	2631.85（1604.80，4560.72）		
否	2784	1899.66（1171.46，3097.39）		

注：[a] 表示 K 值，余检验统计量为 Z 值。



附表 3 抗菌药物费用单因素分析
Table S3 Univariate analysis of antibacterial medication costs

变量	例数	抗菌药物费用［M（P_{25}，P_{75}），元］	Z（K）值	P 值
性别			−2.449	0.014
男	4549	467.16（3.62，1017.19）		
女	512	386.64（3.95，813.79）		
年龄（岁）			125.676[a]	0.001
40~49	85	17.87（0.00，544.32）		
50~59	636	241.55（0.00，728.52）		
60~69	1914	410.56（0.00，929.27）		
70~79	1748	507.54（78.40，1076.40）		
≥ 80	678	615.75（197.60，1215.81）		
BMI（kg/m^2）			72.660[a]	<0.001
<18.5	1406	594.66（137.20，1287.61）		
18.5~23.9	2633	429.66（0.00，932.75）		
24.0~27.9	816	329.72（0.00，842.40）		
≥ 28.0	206	455.03（0.00，751.40）		
吸烟史			−4.048	<0.001
是	2867	418.00（15.96，858.36）		
否	2194	537.92（0.00，1211.07）		
文化程度			14.166[a]	0.001
小学及以下	1993	492.23（39.55，1040.35）		
初高中	2633	439.54（2.23，960.70）		
专科及以上	435	307.90（0.00，982.80）		
心血管代谢疾病模式			−3.809	<0.001
是	2794	493.88（13.32，1057.23）		
否	2267	405.29（0.00，919.09）		
肝肾疾病模式			−3.211	0.001
是	1620	419.91（2.23，889.58）		
否	3441	477.81（4.81，1055.82）		
消化系统疾病模式			−4.571	<0.001
是	348	236.94（0.00，821.49）		
否	4713	466.35（6.70，1007.93）		
关节疾病模式			−1.239	0.215
是	120	557.18（55.79，1056.65）		
否	4941	449.20（3.57，990.00）		
癌症模式			−3.036	0.002
是	216	618.48（103.86，1434.17）		
否	4845	446.14（3.04，982.80）		
呼吸系统疾病模式			−14.574	<0.001
是	2277	615.68（168.40，1346.04）		
否	2784	333.24（0.00，788.52）		

注：[a] 表示 K 值，余检验统计量为 Z 值。